

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2007 (12.04.2007)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/039132 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 413/14 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009202

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. September 2006 (22.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 047 564.7 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE
10 2005 047 563.9 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRUNENBERG, Alfons [DE/DE]; Gneisenaustrasse 15, 41539 Dormagen (DE). LENZ, Jana [DE/DE]; In den Gärtlesäckern 36, 70771 Leinfelden-Echterdingen (DE). BRAUN, Gerhard, Arnold [DE/DE]; Erzbergerplatz 8, 50733 Köln (DE). KEIL, Birgit [DE/DE]; Sudetenstrasse 36, 40231 Düsseldorf (DE). THOMAS, Christian, R. [DE/DE]; Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(54) Title: NOVEL POLYMORPHOUS FORM AND THE AMORPHOUS FORM OF 5-CHLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDINE-5-YL)-METHYL)-2-THIOPHENE CARBOXAMIDE

(54) Bezeichnung: NEUE POLYMORPHE FORM UND DIE AMORPHE FORM VON 5-CHLOR-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-YL)-METHYL)-2-THIOPHENCARBOXAMID

(57) Abstract: The invention relates to a novel polymorphous form and the amorphous form of 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-methyl)-2-thiophene carboxamide, methods for the production thereof, medicaments containing the same, and the use thereof for fighting diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

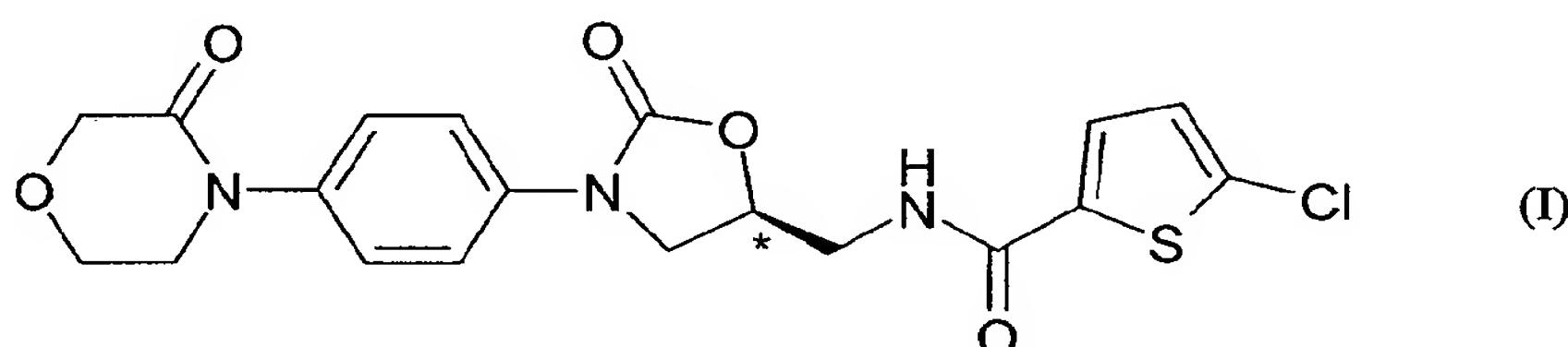
WO 2007/039132 A1

- 1 -

Neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophen-
5 carboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO 01/47949 und WO 2004/060887 bekannt und entspricht der Formel (I):



10

Die Verbindung der Formel (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist), insbesondere von
15 Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Verbindung der Formel (I) lässt sich wie in WO 01/47949 und WO 2004/060887 beschrieben
20 herstellen. Dabei wird die Verbindung der Formel (I) in einer Kristallmodifikation erhalten, die im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird. Modifikation I hat einen Schmelzpunkt von 230°C und ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum und NIR-Spektrum (Tab. 1-6, Abb. 1-6). Es wurde nun gefunden, dass Modifikation I im Vergleich zur Modifikation II eine um den Faktor 4 geringere Löslichkeit aufweist.
25 Überraschenderweise wurden zwei weitere Modifikationen, ein Hydrat, ein NMP-Solvat und eine Einschlusverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) gefunden. Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei etwa 203°C bzw. hat einen Umwandlungspunkt von etwa 195°C, die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III hat einen Umwandlungspunkt

- 2 -

von etwa 127°C. Das Hydrat enthält etwa 4 % Wasser, das NMP-Solvat enthält 18,5 % N-Methylpyrrolidon und die Einschlusverbindung mit THF etwa 5-7 % Tetrahydrofuran.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II wird
5 sichergestellt, dass eine im Vergleich zur bekannten Modifikation höhere Löslichkeit erreicht wird.

Modifikation II der Verbindung der Formel (I) hat im Vergleich zu Modifikation I, Modifikation III, der Hydratform, dem NMP-Solvat und der Einschlusverbindung mit THF ein klar unterscheidbares Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 2-6). Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei
10 203°C bzw. wandelt sich bei etwa 195°C um und ist damit klar unterscheidbar von Modifikation I (Schmelzpunkt 230°C) und Modifikation III (Umwandlungspunkt etwa 127°C). Im Gegensatz zu diesen lösungsmittelfreien Formen weisen das Hydrat der Verbindung der Formel (I), das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) und die Einschlusverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) Masseverluste bei der thermogravimetrischen Analyse (TGA) von 4 %, 18,5 % bzw. 5-7
15 % auf (Abb. 1).

Es ist allgemein bekannt, dass kristalline polymorphe Formen eine schlechtere Wasserlöslichkeit aufweisen als die amorphe Form. Dies führt zu einer geringeren Bioverfügbarkeit im Vergleich zur amorphen Form.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin die Verbindung der Formel (I) in amorpher
20 Form. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form wird sichergestellt, dass eine maximale Bioverfügbarkeit erreicht wird.

Die amorphe Form der Verbindung der Formel (I) hat ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 8-12). Die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hat eine Glasumwandlungstemperatur von etwa
25 83°C (DSC, Abb. 7).

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form wird in pharmazeutischen Formulierungen in hoher Reinheit eingesetzt. Aus Stabilitätsgründen enthält eine pharmazeutische Formulierung hauptsächlich die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form und keine größeren Anteile einer anderen Form wie beispielsweise einer anderen Modifikation oder eines Solvates der Verbindung der Formel (I). Bevorzugt enthält das Arzneimittel mehr als 90 Gewichtsprozente, besonders bevorzugt mehr als 95 Gewichtsprozente der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

- 3 -

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

5 Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die erfindungsgemäße Verbindung eignet sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden 15 Herzrhythmmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen 20 Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommt die erfindungsgemäße Verbindung auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem kann die erfindungsgemäße Verbindung zur 25 Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, 30 eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur

Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor 5 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder 10 Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfin- 15 dungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend die erfindungsgemäß Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- 20 • Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren;
- Koronartherapeutika/Vasodilatatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AT₁-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten; β-Adrenozeptor-Antagonisten; alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanal-Blocker; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase;
- 25 • Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren);
- 30 • antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);

- 5 -

- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer);
- sowie Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

10 Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäß Verbindung schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

25 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhaltoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

30 Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxyxorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe eines Fällungsmittels bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C, bevorzugt von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und, bevorzugt bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten

Umwandlungsgrads, insbesondere bis zur quantitativen Umwandlung, in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich niedere Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, n-
5 Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, sec-Butanol, iso-Butanol, 1-Pentanol, oder Ketone wie Aceton, oder Alkane wie n-Pantan, Cyclopantan, n-Hexan, Cyclohexan, oder Tetrahydrofuran, oder Acetonitril, oder Toluol, oder Ethylacetat, oder 1,4-Dioxan, oder Gemische der genannten Lösungsmittel, oder Gemische der genannten Lösungsmittel mit Wasser. Bevorzugt sind Aceton, Tetrahydrofuran, 1-Pentanol oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Als Fällungsmittel
10 eignen sich inerte, wasserfreie Lösungsmittel, in denen der Wirkstoff schwer löslich ist, wie z. B. n-Heptan, Cyclohexan oder Toluol. Bevorzugt ist n-Heptan.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Aceton oder Tetrahydrofuran gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe von n-Heptan bei einer Temperatur zwischen 0 und 80°C, bevorzugt bei
15 einer Temperatur von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in 1,4-Dioxan gelöst wird und bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des
20 Lösungsmittels, beispielsweise 50°C, bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel
25 suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten Umwandlungsgrads in die Modifikation II bei einer Temperatur von 20 bis 25°C gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, in dem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form
30 durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form bei einer Temperatur von mindestens 230°C,

insbesondere bei einer Temperatur von 240 bis 250°C, durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Von den kristallinen Formen Modifikation I, II und III werden dabei vorzugsweise Modifikation I oder II eingesetzt, insbesondere Modifikation I.

- 5 Durch das schnelle Abkühlen wird die Temperatur der Verbindung (I) vorzugsweise auf oder in die Nähe der Raumtemperatur gebracht, beispielsweise auf eine Temperatur von etwa 15 bis 30°C, insbesondere von etwa 20 bis 25°C. Das schnelle Abkühlen erfolgt vorzugsweise innerhalb weniger Sekunden, beispielsweise innerhalb von etwa 5 Sekunden. Zum schnellen Abkühlen wird vorzugsweise Schockkühlung eingesetzt.
- 10 Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, gelöst wird. Die Lösung wird mit Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen, bis das Lösungsmittel vollständig verdunstet ist. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III.
- 15 Das Hydrat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Ethanol:Wasser (1:1) gelöst wird. Die Lösung wird bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so das Hydrat der Verbindung der Formel (I).

Das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in 1-Methyl-2-Pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach 2 Tagen wird filtriert und das Produkt getrocknet. Man erhält so das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

Die Einschlusverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Tetrahydrofuran gelöst wird. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so die Einschlusverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I).

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Ausführungsbeispiele

Die Thermogramme wurden unter Verwendung eines Differential Scanning Calorimeters DSC 7 bzw. Pyris-1 und Thermogravimetric Analyser TGA 7 der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Die Röntgendiffraktogramme wurden in einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert. Die IR-, FIR-,
5 NIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR-Spektrometern IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) und RFS 100 (Raman) der Fa. Bruker aufgenommen.

Beispiel 1: 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I

Die Herstellung der Modifikation I der Titelverbindung ist in WO 01/47949 und WO 2004/060887
10 beschrieben.

Beispiel 2: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation II**Beispiel 2.1**

208 g Chlorthiophencarbonsäure wurden in 1100 ml Toluol suspendiert und auf 75 bis 80°C
15 erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 2 h 112 ml Thionylchlorid zugetropft. Die entstandene Reaktionslösung wurde bis zum Ende der Gasentwicklung weitere 2 h nachgerührt. Dabei wurde die Innentemperatur in 5°-Schritten auf 100-110°C erhöht. Das Gemisch wurde abgekühlt und die Lösung des Säurechlorids am Rotationsverdampfer eingeengt.

350 g Oxamin-Hydrochlorid wurden in 2450 ml NMP suspendiert, mit 385 ml Triethylamin
20 versetzt und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde auf 10°C gekühlt, mit der Lösung aus dem Säurechlorid und 70 ml Toluol versetzt und gerührt. Zu der Suspension wurden 350 ml Leitungswasser gegeben und auf 82°C erhitzt. Nach Filtration wurde der Wirkstoff mit 3,5 l Wasser gefällt und 2 h nachgerührt. Trocknung bei 70°C im Vakuum.

Beispiel 2.2

25 Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 80 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei Raumtemperatur mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der
30 Modifikation II.

- 10 -

Beispiel 2.3

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1-Pentanol heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Ein Hälfte wurde mit n-Heptan versetzt, bis der 5 Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.4

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1,4-Dioxan heiß gelöst. 10 Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei 50°C im Trockenschrank gelagert, bis das Lösungsmittel verdampft war. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.5

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der amorphen Form, hergestellt durch Durchschmelzen auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C und anschließende Schockkühlung auf Raumtemperatur, wurden in ca. 15 2 ml Ethanol suspendiert und 0,5 h bei 25°C gerührt. Das Kristallisat wurde isoliert und getrocknet. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

20 Beispiel 2.6

Ca. 100 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und im Eisbad mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde 25 röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 3: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation III

Ca. 120 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die 30 Lösung wurde filtriert, mit ca. 50 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen, bis

- 11 -

das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation III.

Beispiel 4: Herstellung des Hydrats von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

5 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 60 ml Ethanol:Wasser (1:1) heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde im Gefrierschrank bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand entsprach dem Hydrat der Titelverbindung.

10 **Beispiel 5: Herstellung des NMP-Solvates von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

Ca. 3,5 g von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einigen Stunden wurden noch ca. 20 ml NMP zugegeben. Nach zwei Tagen wurde die Suspension abgesaugt und der Rückstand bei Raumtemperatur getrocknet. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach dem NMP-Solvat der Titelverbindung mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

Beispiel 6: Herstellung der Einschlusverbindung mit THF von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

20 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Einschlusverbindung mit THF der Titelverbindung.

25 Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie

	Modifikation I	Modifikation II	Modifikation III	Hydrat	NMP-Solvat	ESV Toluol
Schmelzpunkt [°C]	230	203	-	-	-	-
Umwandlungspunkt [°C]	-	ca. 192	ca. 127	-	-	-
Masseverlust [Gew.-%]	0,1	0,1	<0,5	ca. 4	18,5	5-7

Tab. 2: Röntgendiffraktometrie

Reflexe					
Modifi- kation I [2 Theta]	Modifi- kation II [2 Theta]	Modifi- kation III [2 Theta]	Hydrat [2 Theta]	NMP- Solvat [2 Theta]	ESV mit THF [2 Theta]
8,9	12,8	11,7	3,6	4,8	9,0
12,0	17,7	16,5	14,3	5,8	12,0
14,3	18,1	17,5	16,4	7,3	14,3
16,5	18,4	19,1	16,6	10,9	14,7
17,4	19,0	19,6	17,5	14,5	16,5
18,1	19,9	19,8	19,3	15,2	16,8
19,5	20,8	23,1	19,6	15,7	17,5
19,9	21,6	23,2	19,9	16,0	19,6
21,7	22,1	23,8	20,2	17,6	19,9
22,5	22,9	24,3	21,7	17,9	21,7
23,4	24,1	28,1	22,5	20,0	22,5
24,1	26,1	28,2	24,2	20,6	23,4
24,5	26,4	31,2	25,6	21,3	24,5
24,7	26,6		25,8	21,8	24,7
25,6	27,2		28,8	22,3	25,2
26,4	27,5		29,5	22,7	25,6
26,7	28,8		31,8	23,1	26,4
30,0	29,8		32,7	23,3	26,7
30,1	31,0			23,5	28,7
31,8	31,6			24,0	30,1
	32,9			24,7	31,0
				24,9	31,8
				25,2	
				26,0	
				26,5	
				26,9	
				28,0	
				28,8	
				29,2	
				29,5	
				29,8	

- 13 -

Tab. 3: IR-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Modifi- kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP- Solvat [cm ⁻¹]
564	552	515	708	497
686	598	546	755	547
708	692	596	776	562
746	713	611	820	708
757	725	644	920	749
830	756	688	992	819
846	809	709	1054	838
920	825	748	1089	921
991	833	755	1120	987
1011	924	776	1146	1065
1056	994	812	1221	1088
1077	1067	816	1289	1123
1120	1085	842	1312	1143
1146	1097	864	1324	1162
1163	1121	921	1340	1225
1219	1146	992	1349	1242
1286	1232	1016	1413	1260
1307	1285	1054	1429	1292
1323	1310	1089	1469	1302
1341	1328	1121	1485	1315
1374	1345	1148	1518	1330
1411	1415	1161	1555	1354
1429	1431	1224	1630	1387
1470	1473	1261	1668	1414
1486	1523	1288	1738	1421
1517	1554	1313	2873	1430
1546	1631	1325	3341	1471
1605	1648	1348		1517
1646	1663	1380		1566
1669	1723	1412		1636

- 14 -

Peakmaxima				
Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Modifi- kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP- Solvat [cm ⁻¹]
1737	1745	1429		1665
2867	3341	1473		1755
2895		1518		2887
2936		1553		2928
2976		1629		2948
3354		1668		2983
		1741		3045
		2878		3085
		3080		3247
		3340		

Tab. 4: Raman-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifi- kation I [cm ⁻¹]	Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Modifi- kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP- Solvat [cm ⁻¹]
84	86	85	85	85
111	184	112	111	105
642	276	165	132	119
672	345	671	642	485
687	485	712	672	671
745	643	743	711	710
779	672	778	744	743
792	716	793	778	776
1083	742	996	793	800
1099	778	1093	922	1193
1232	800	1288	1073	1229
1280	864	1322	1083	1233
1307	925	1428	1097	1242

- 15 -

Peakmaxima				
Modifi- kation I [cm ⁻¹]	Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Modifi- kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP- Solvat [cm ⁻¹]
1325	995	1442	1231	1259
1343	1086	1475	1301	1282
1428	1119	1555	1325	1313
1473	1149	1610	1428	1319
1485	1196	1626	1473	1328
1548	1227	1663	1485	1412
1605	1248	1669	1548	1433
1638	1282	1723	1605	1473
1664	1310	2881	1638	1608
1722	1330	2992	1722	1629
2899	1432	3020	2885	1660
2944	1474	3098	2898	1763
2983	1556		2944	2844
3074	1608		2983	2889
	1631		3074	2931
	1648			2946
	1722			2984
	2885			3075
	2938			3096
	2989			
	3077			
	3091			

Tab. 5: FIR-Spektroskopie

Peakmaxima			
Modifi- kation I [cm ⁻¹]	Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvat [cm ⁻¹]
82	83	83	84
97	96	96	126
138	126	126	137
169	146	134	169
179	159	138	190
210	190	156	209
226	213	168	237
247	244	179	282
272	279	226	297
283	293	247	308
298	304	271	317
303	344	298	344
350	363	304	353
394	401	349	400
417	416	394	413
438	437	408	417
458	456	417	432
475	484	438	459
484		455	471
		472	485
		484	498

Tab. 6: NIR-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifi-kation I [cm ⁻¹]	Modifi-kation I [cm ⁻¹]	Modifi-kation I [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMF-Solvat [cm ⁻¹]
4082	4086	4080	4083	4040
4142	4228	4218	4228	4084
4170	4418	4329	4305	4213
4228	4457	4398	4384	4382
4299	4634	4606	4631	4552
4376	4905	4891	4905	4638
4429	5846	5066	5145	4830
4479	5911	6022	5760	5815
4633	6026	6072	5833	6091
4791	6081		5889	7213
4877	6582		6023	8527
4907			6076	
5081			6555	
5760			6868	
5885				
6002				
6441				
6564				
8473				
8833				

Beispiel 7: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in amorpher Form5 Beispiel 7.1

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Beispiel 7.2

Ca. 3 g 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden im Trockenschrank bei ca. 250°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Tab. 7: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie (amorphe Form)

Glasumwandlungstemperatur: ca. 83°C

Tab. 8: Spektroskopie (amorphe Form)

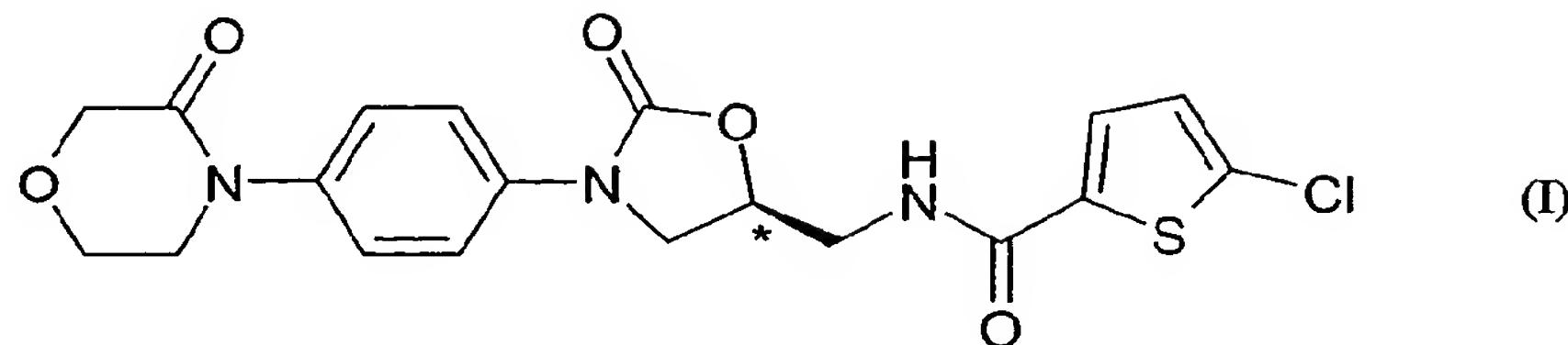
Peakmaxima			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
467	486	91	4006
512	642	97	4081
550	673	137	4224
595	711	169	4307
613	742	246	4403
643	781	272	4634
689	923	297	4875
709	965	248	5193
725	1016	393	5865
750	1078	416	6017
810	1126	438	6073
834	1224	456	6696
864	1243	474	7028
921	1290	474	8452
995	1326		8873
1015	1428		
1026	1479		
1058	1548		
1083	1607		
1126	1642		
1161	2158		
1222	2975		

- 19 -

Peakmaxima			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
1288	3090		
1312			
1325			
1380			
1407			
1428			
1480			
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			
3317			

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in der Modifikation II oder in der amorphen Form.

5 2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Verbindung durch Zugabe eines Fällungsmittels gefällt wird.

10 3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Lösung bei erhöhter Temperatur bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels gelagert wird.

15 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und die Suspension bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird.

20 5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und anschließend schnell abkühlt.

25 6. Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form erhältlich, indem man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und schnell abkühlt.

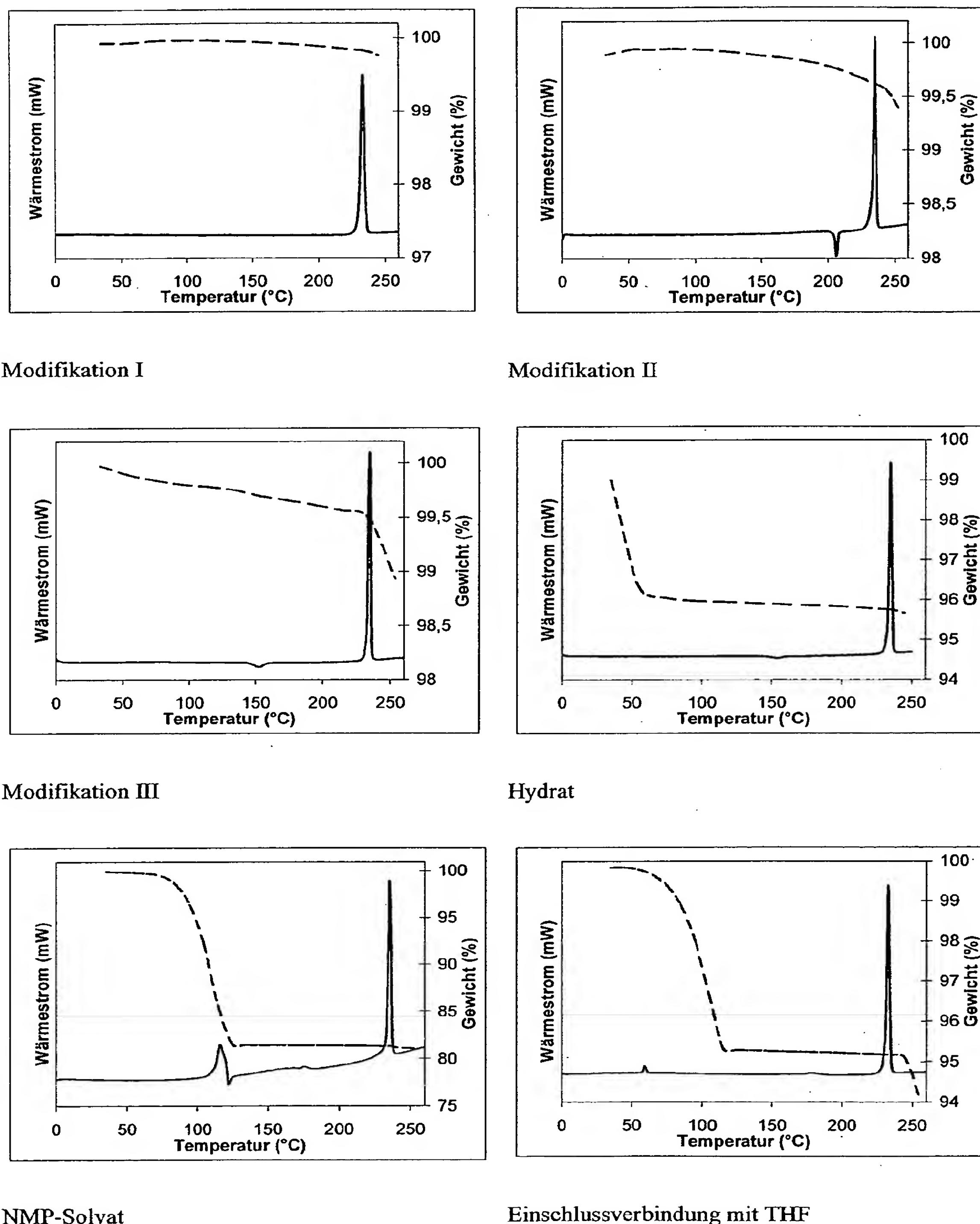
7. Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

- 21 -

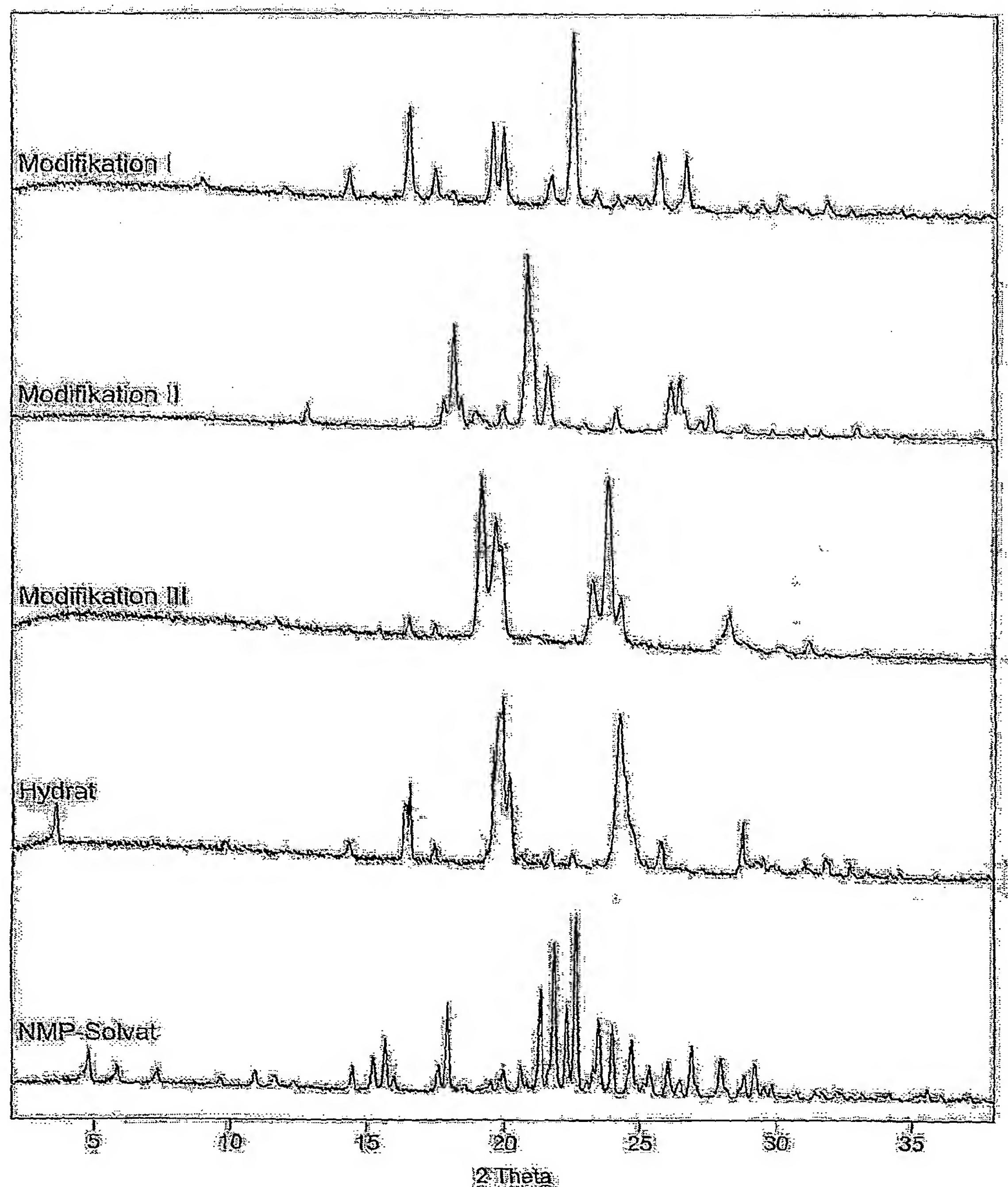
9. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
10. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
5
11. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
- 10 13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.
14. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zugegeben wird.
15

- 1/9 -

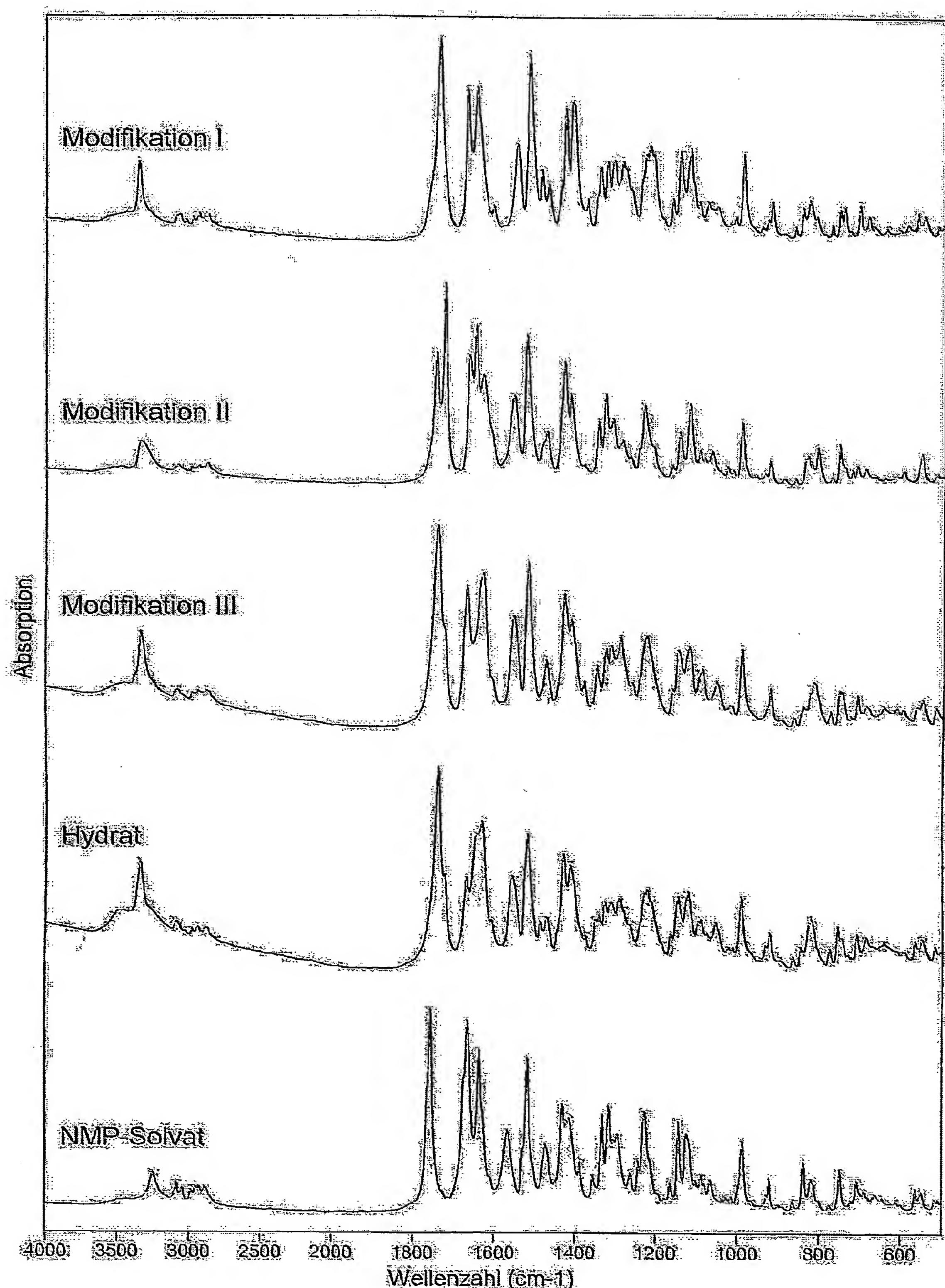
Abb. 1**DSC- (durchgezogene Linie) und TGA-Thermogramme (gestrichelte Linie)**

- 2/9 -

Abb. 2
Röntgendiffraktogramme

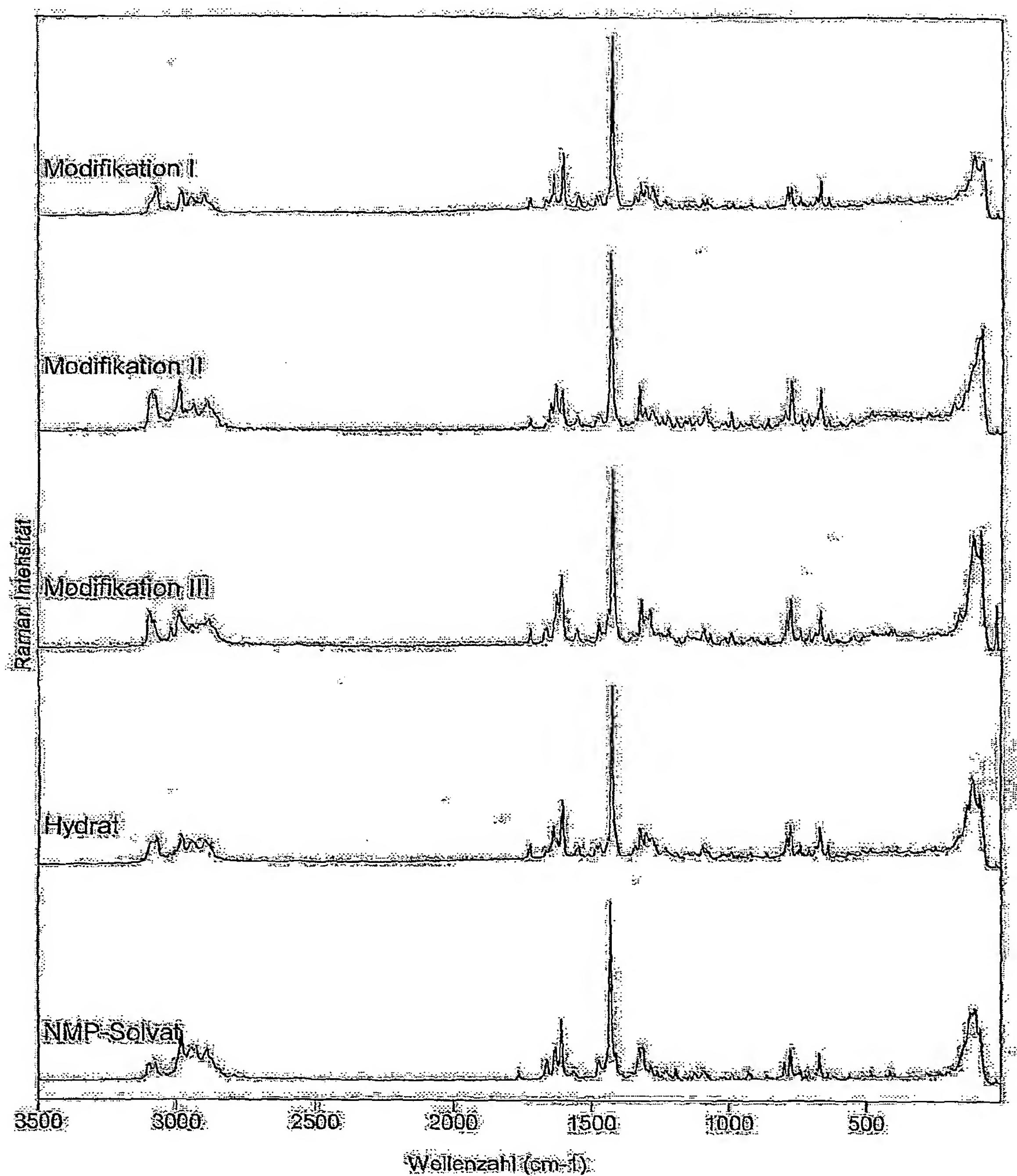


- 3/9 -

Abb. 3: IR-Spektren

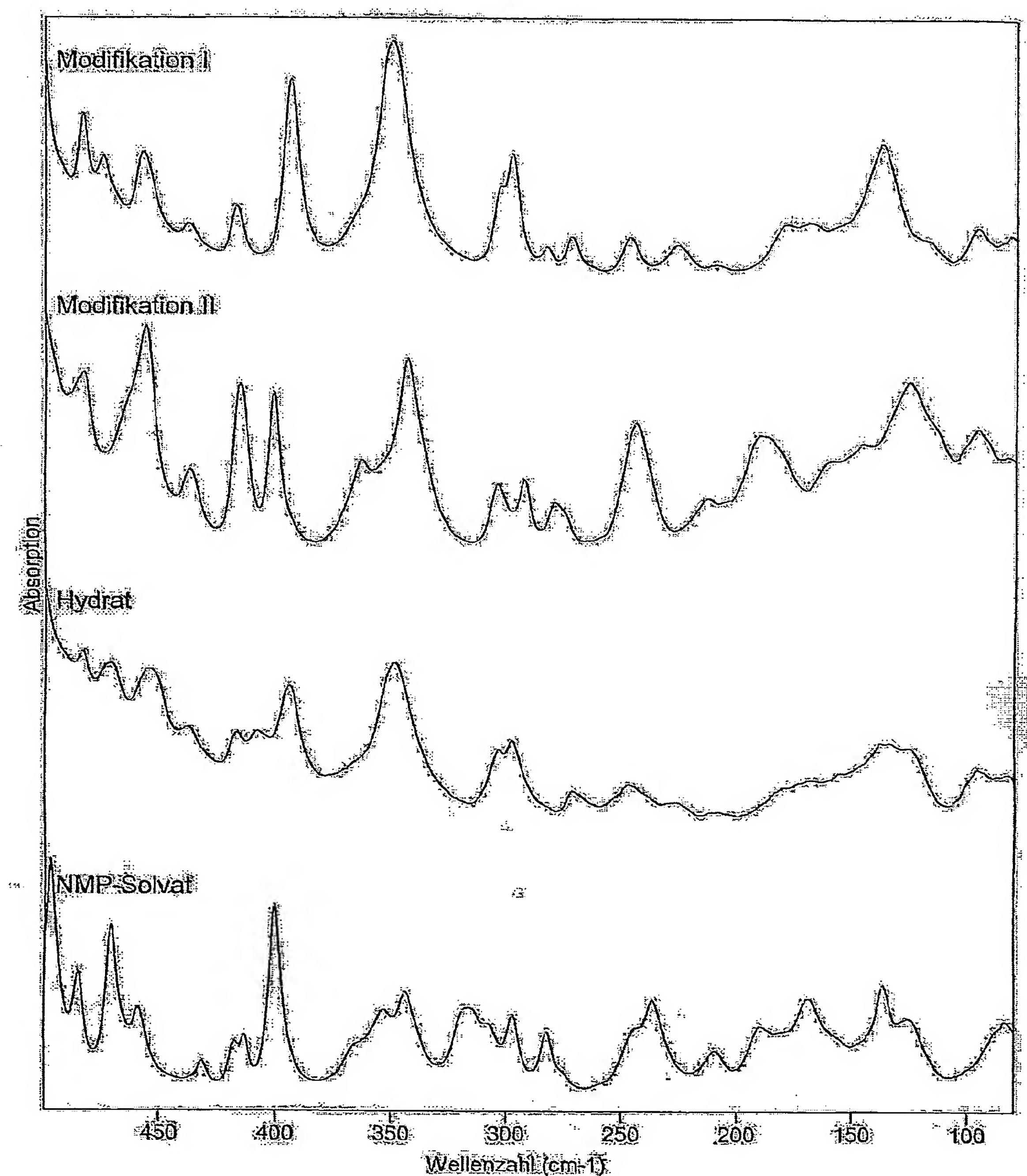
- 4/9 -

Abb. 4
Raman-Spektren



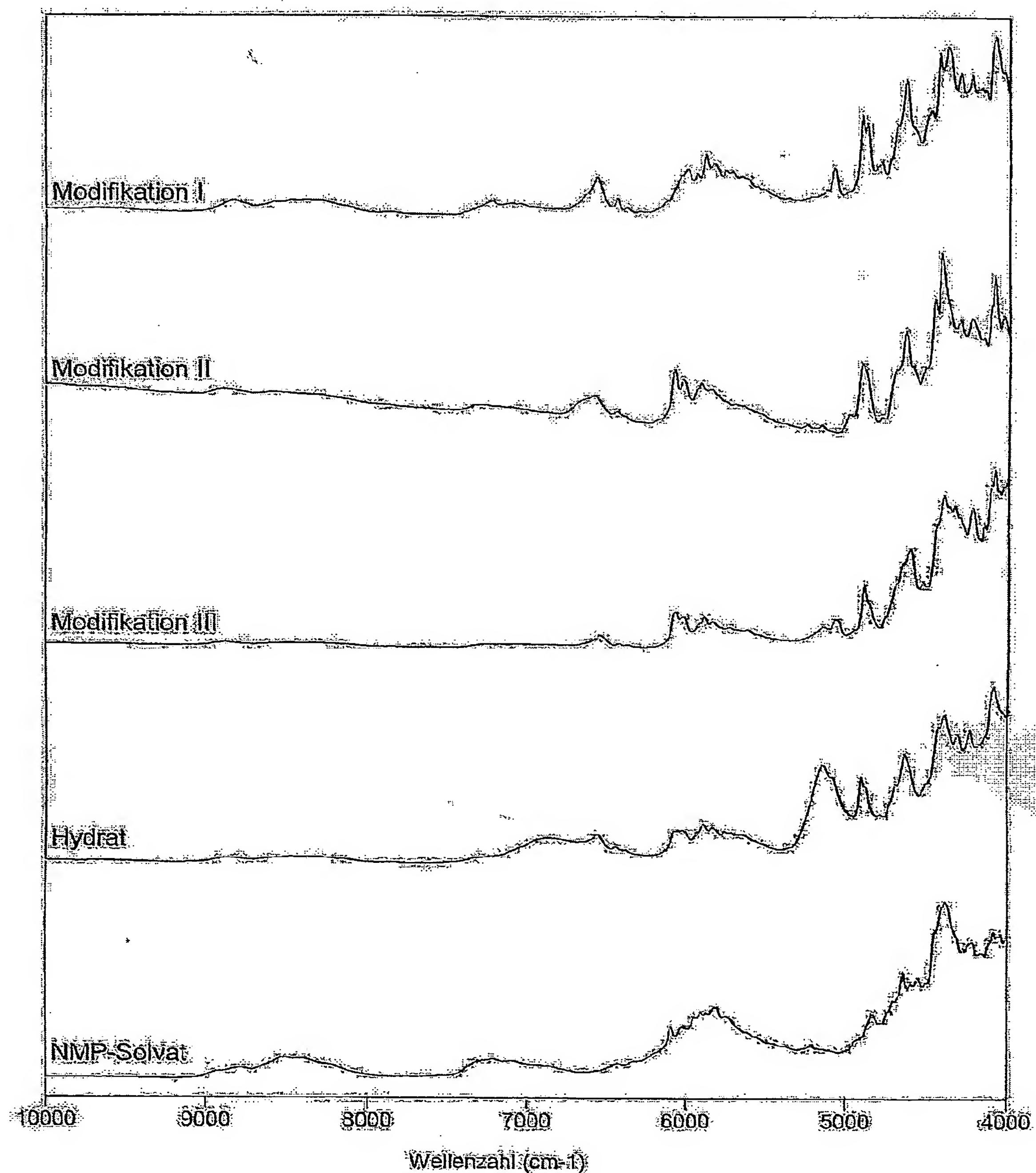
- 5/9 -

Abb. 5
FIR-Spektren



- 6/9 -

Abb. 6
NIR-Spektren



- 7/9 -

Abb. 7: DSC-Thermogramm (amorphe Form)

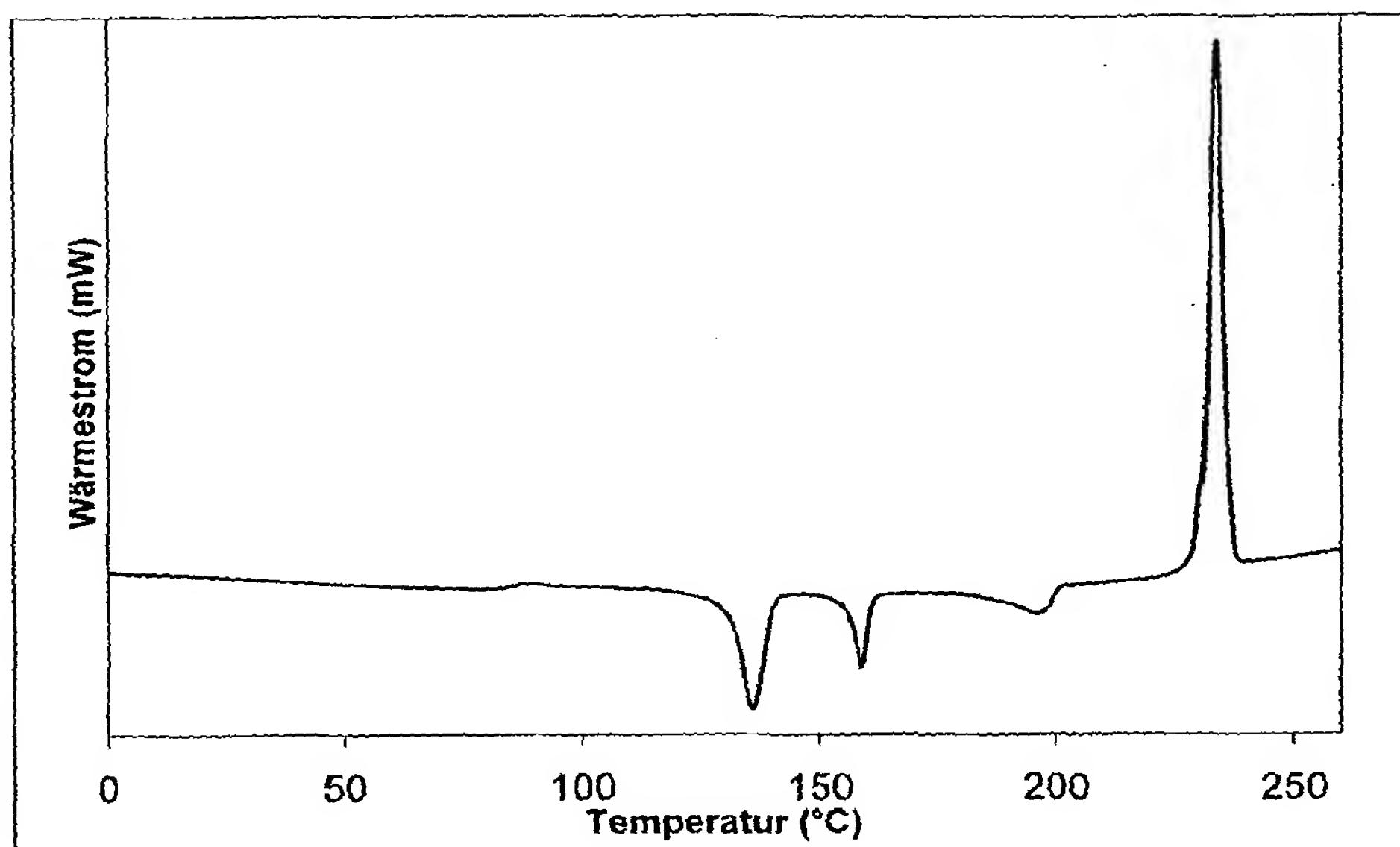
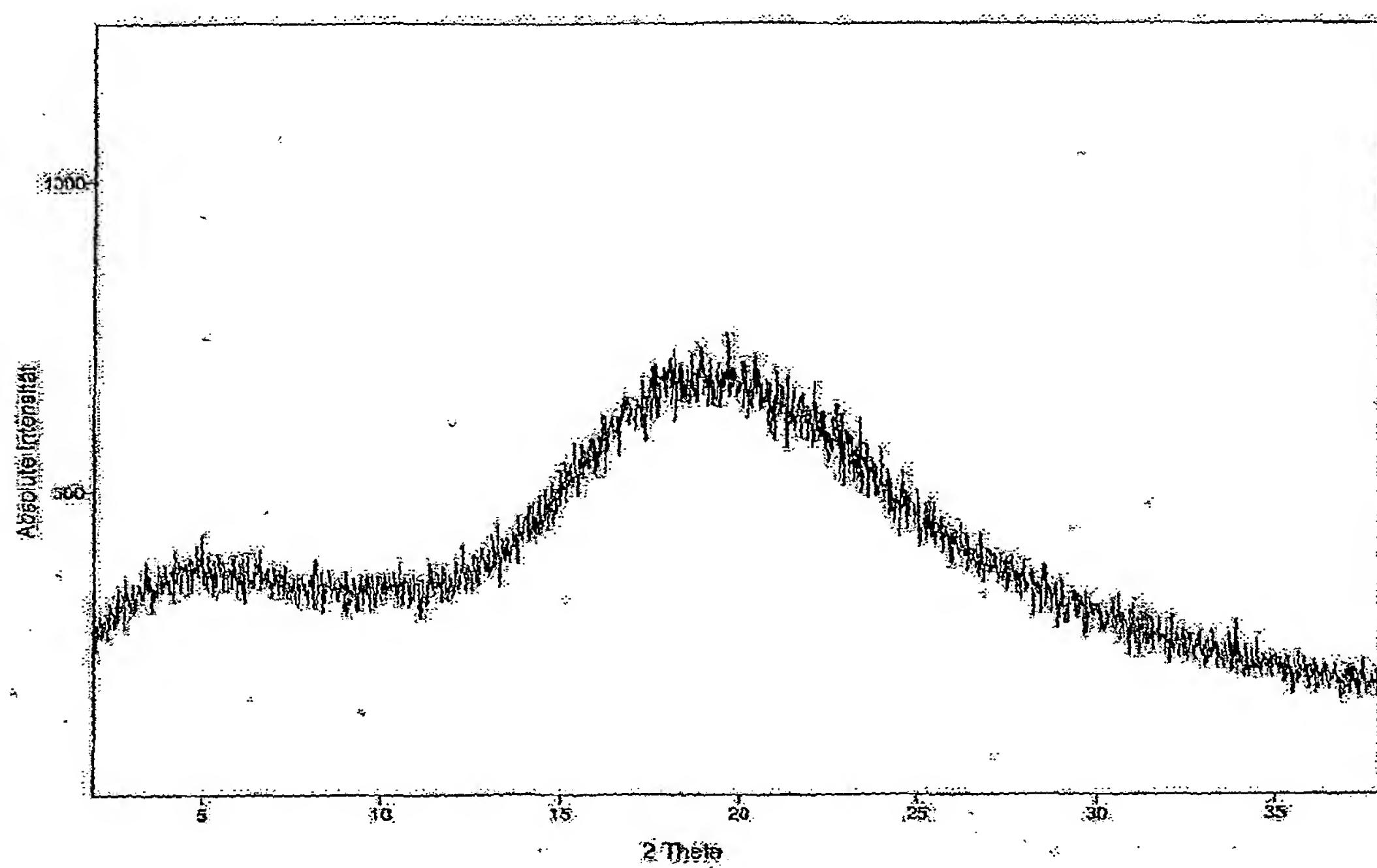
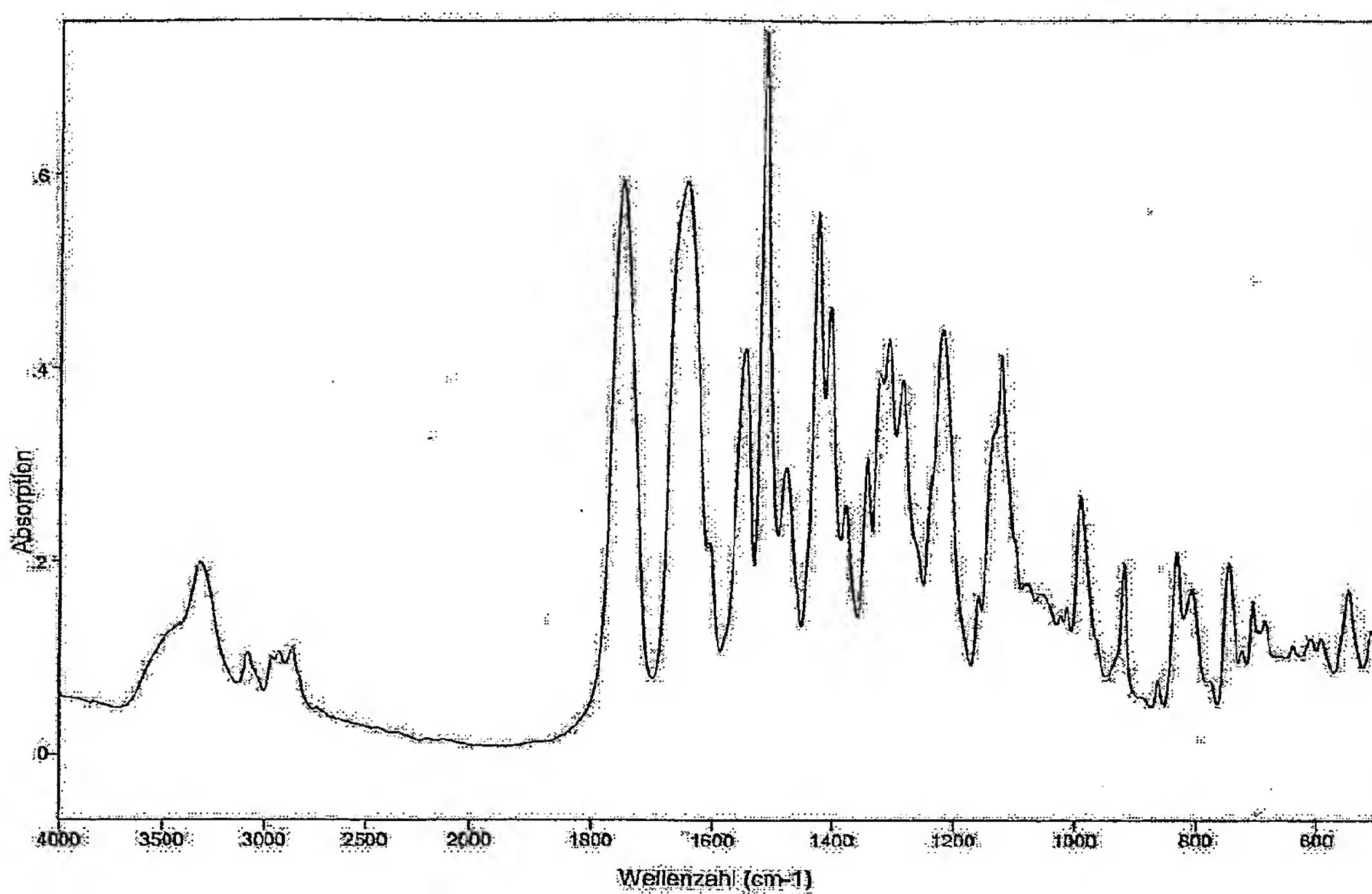
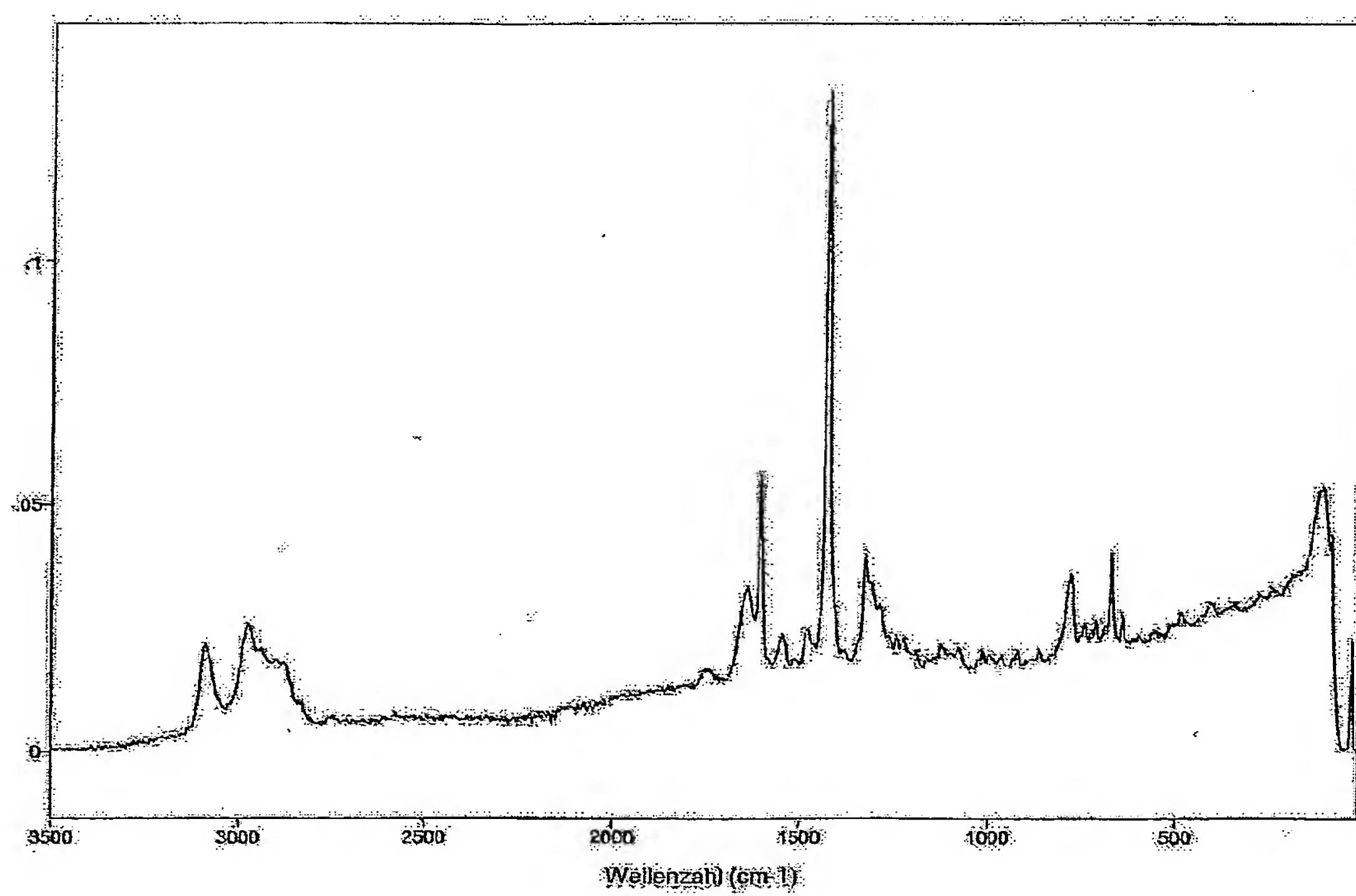


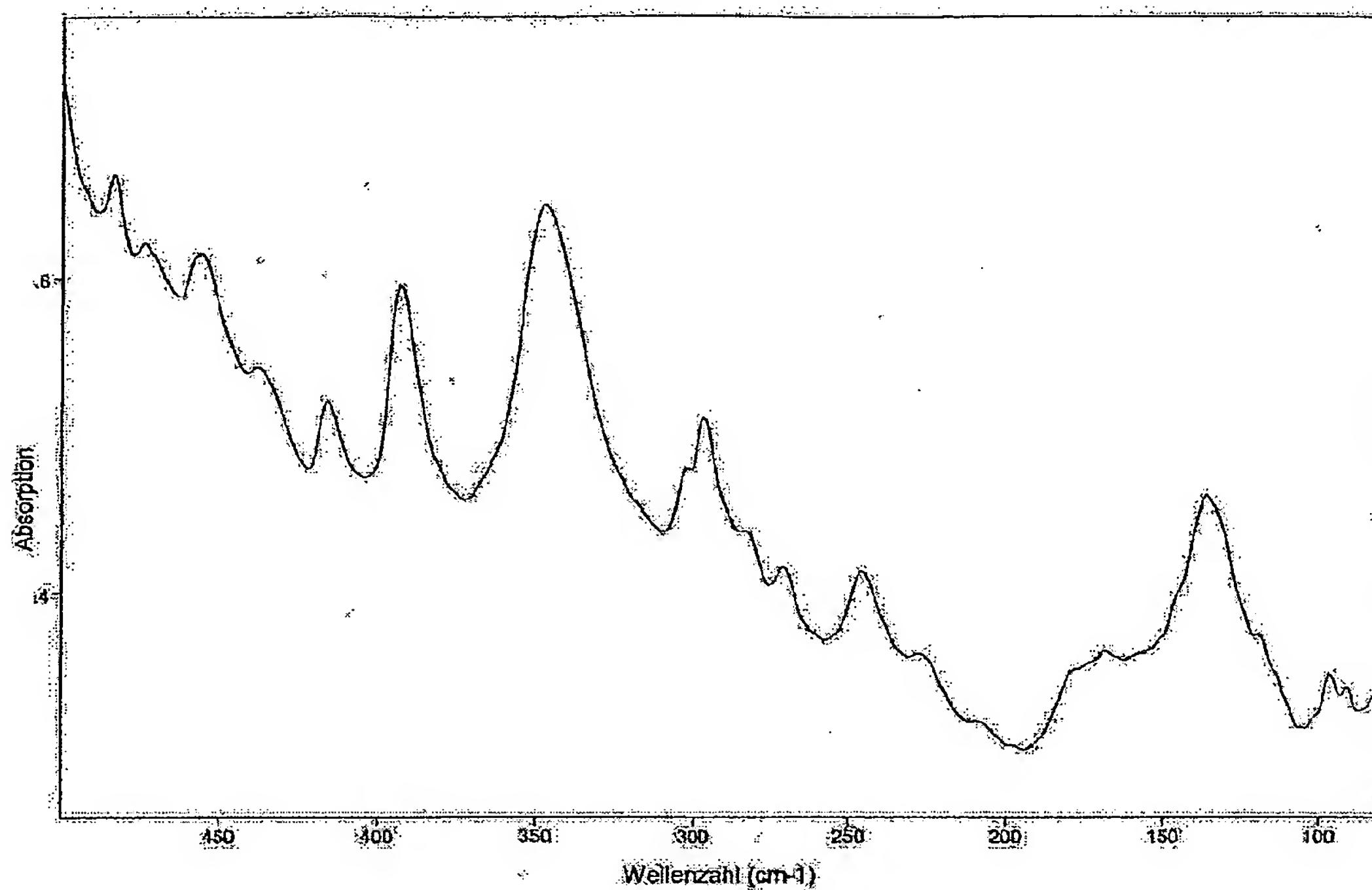
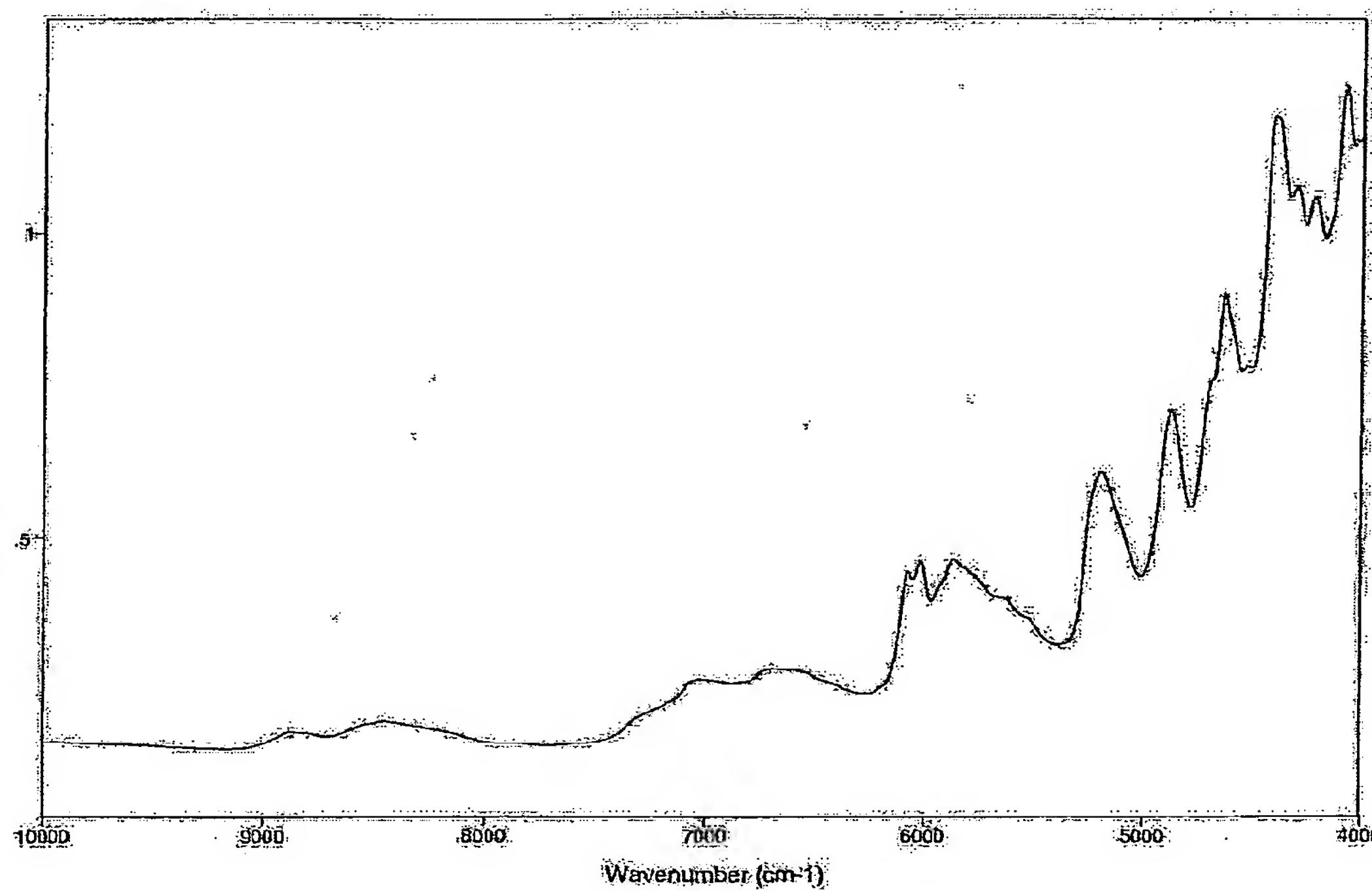
Abb. 8: Röntgendiffraktogramm (amorphe Form)



- 8/9 -

Abb. 9: IR-Spektrum (amorphe Form)**Abb. 10: Raman-Spektrum (amorphe Form)**

- 9/9 -

Abb. 11: FIR-Spektrum (amorphe Form)**Abb. 12: NIR-Spektrum (amorphe Form)**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5 July 2001 (2001-07-05) Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 80-83, Beispiel 44. ----- DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2 January 2003 (2003-01-02) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 28, Paragraph [0130]. ----- WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22 July 2004 (2004-07-22) cited in the application Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 10-11, Herstellungsschritt 5. ----- -/-	1-14
X, Y		1-14
X, Y		1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

9 February 2007

22/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009202

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28 July 2005 (2005-07-28) Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 8-9, Herstellungsschritte 2 und 3. ----- ROEHRIG, S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., vol. 48, 22 September 2005 (2005-09-22), pages 5900-5908, XP002418821 Seite 5900, Zusammenfassung; Seiten 5901 und 5906: Verbindung 5. -----	1-14
A	WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUUICHI [JP]; ONO ERI) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application Titel; Zusammenfassung. -----	1-14
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 The whole document. -----	1-14
Y	HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 86, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549 The whole document. -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/009202

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009202

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
WO 0147919	A1	05-07-2001		AR 032436 A1 AT 289605 T AU 775126 B2 AU 2841401 A AU 2004218729 A1 BG 106825 A BR 0017050 A CA 2396561 A1 CN 1434822 A CN 1772751 A CN 1900074 A CZ 20022202 A3 DE 19962924 A1 EE 200200341 A EP 1261606 A1 ES 2237497 T3 HR 20020617 A2 HR 20060251 A2 HU 0203902 A2 JP 2003519141 T JP 2005068164 A MA 25646 A1 MX PA02006241 A NO 20023043 A NZ 519730 A NZ 537058 A PL 355665 A1 PT 1261606 T SK 9082002 A3 TR 200201636 T2 TR 200401314 T2 TW 226330 B UA 73339 C2 US 2003153610 A1 ZA 200204188 A		12-11-2003 15-03-2005 15-07-2004 09-07-2001 04-11-2004 28-02-2003 05-11-2002 05-07-2001 06-08-2003 17-05-2006 24-01-2007 13-11-2002 05-07-2001 15-10-2003 04-12-2002 01-08-2005 31-12-2004 31-12-2006 28-03-2003 17-06-2003 17-03-2005 31-12-2002 28-01-2003 14-08-2002 25-02-2005 28-04-2006 04-05-2004 29-07-2005 01-04-2003 21-10-2002 23-08-2004 11-01-2005 15-10-2002 14-08-2003 27-05-2003	
DE 10129725	A1	02-01-2003		BG 108443 A BR 0210941 A CA 2451258 A1 CN 1523986 A CZ 20033451 A3 EE 200400020 A WO 03000256 A1 EP 1411932 A1 HR 20040042 A2 HU 0400240 A2 JP 2004534083 T MX PA03011519 A NZ 530223 A US 2004242660 A1 ZA 200309799 A		31-03-2005 08-06-2004 03-01-2003 25-08-2004 17-03-2004 15-04-2004 03-01-2003 28-04-2004 30-04-2005 30-08-2004 11-11-2004 28-10-2004 29-07-2005 02-12-2004 20-12-2004	
WO 2004060887	A	22-07-2004		AU 2003296728 A1 CA 2512504 A1 DE 10300111 A1 EP 1583761 A1 JP 2006513227 T		29-07-2004 22-07-2004 15-07-2004 12-10-2005 20-04-2006	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009202

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005068456	A	28-07-2005	AR 047389 A1		18-01-2006
			AU 2004313694 A1		28-07-2005
			CA 2553237 A1		28-07-2005
			CN 1906191 A		31-01-2007
			DE 102004002044 A1		04-08-2005
			EP 1720866 A1		15-11-2006
			US 2005182055 A1		18-08-2005
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 0147949	A1	05-07-2001	AU 2225901 A		09-07-2001
			BR 0016316 A		03-12-2002
			CA 2395948 A1		05-07-2001
			CN 1413218 A		23-04-2003
			EP 1245573 A1		02-10-2002
			RU 2222544 C1		27-01-2004
			US 2003009050 A1		09-01-2003
-----	-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 80-83, Beispiel 44. ----- DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 28, Paragraph [0130]. ----- WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22. Juli 2004 (2004-07-22) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 10-11, Herstellungsschritt 5. ----- -/--	1-14
X, Y		1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

9. Februar 2007

22/02/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28. Juli 2005 (2005-07-28) Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 8-9, Herstellungsschritte 2 und 3. ----- ROEHRIG, S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., Bd. 48, 22. September 2005 (2005-09-22), Seiten 5900-5908, XP002418821 Seite 5900, Zusammenfassung; Seiten 5901 und 5906: Verbindung 5. -----	1-14
A	WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUUICHI [JP]; ONO ERI) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt Titel; Zusammenfassung. -----	1-14
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 The whole document. -----	1-14
Y	HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, Bd. 86, Nr. 1, Januar 1997 (1997-01), Seiten 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549 The whole document. -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009202

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl sich Anspruch 13 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A1	05-07-2001	AR AT AU AU AU BG BR CA CN CN CN CZ DE EE EP ES HR HR HU JP JP MA MX NO NZ NZ PL PT SK TR TR TW UA US ZA	032436 A1 289605 T 775126 B2 2841401 A 2004218729 A1 106825 A 0017050 A 2396561 A1 1434822 A 1772751 A 1900074 A 20022202 A3 19962924 A1 200200341 A 1261606 A1 2237497 T3 20020617 A2 20060251 A2 0203902 A2 2003519141 T 2005068164 A 25646 A1 PA02006241 A 20023043 A 519730 A 537058 A 355665 A1 1261606 T 9082002 A3 200201636 T2 200401314 T2 226330 B 73339 C2 2003153610 A1 200204188 A	12-11-2003 15-03-2005 15-07-2004 09-07-2001 04-11-2004 28-02-2003 05-11-2002 05-07-2001 06-08-2003 17-05-2006 24-01-2007 13-11-2002 05-07-2001 15-10-2003 04-12-2002 01-08-2005 31-12-2004 31-12-2006 28-03-2003 17-06-2003 17-03-2005 31-12-2002 28-01-2003 14-08-2002 25-02-2005 28-04-2006 04-05-2004 29-07-2005 01-04-2003 21-10-2002 23-08-2004 11-01-2005 15-10-2002 14-08-2003 27-05-2003	31-03-2005 08-06-2004 03-01-2003 25-08-2004 17-03-2004 15-04-2004 03-01-2003 28-04-2004 30-04-2005 30-08-2004 11-11-2004 28-10-2004 29-07-2005 02-12-2004 20-12-2004
DE 10129725	A1	02-01-2003	BG BR CA CN CZ EE WO EP HR HU JP MX NZ US ZA	108443 A 0210941 A 2451258 A1 1523986 A 20033451 A3 200400020 A 03000256 A1 1411932 A1 20040042 A2 0400240 A2 2004534083 T PA03011519 A 530223 A 2004242660 A1 200309799 A	31-03-2005 08-06-2004 03-01-2003 25-08-2004 17-03-2004 15-04-2004 03-01-2003 28-04-2004 30-04-2005 30-08-2004 11-11-2004 28-10-2004 29-07-2005 02-12-2004 20-12-2004	
WO 2004060887	A	22-07-2004	AU CA DE EP JP	2003296728 A1 2512504 A1 10300111 A1 1583761 A1 2006513227 T	29-07-2004 22-07-2004 15-07-2004 12-10-2005 20-04-2006	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005068456 A	28-07-2005	AR 047389 A1 AU 2004313694 A1 CA 2553237 A1 CN 1906191 A DE 102004002044 A1 EP 1720866 A1 US 2005182055 A1	18-01-2006 28-07-2005 28-07-2005 31-01-2007 04-08-2005 15-11-2006 18-08-2005
WO 0147949 A1	05-07-2001	AU 2225901 A BR 0016316 A CA 2395948 A1 CN 1413218 A EP 1245573 A1 RU 2222544 C1 US 2003009050 A1	09-07-2001 03-12-2002 05-07-2001 23-04-2003 02-10-2002 27-01-2004 09-01-2003